



TITLE:

進化の問題を(統計)力学の立場から  
考える : 第2部:大自由度ランダムレ  
プリケーター方程式とタンパク質  
の配列進化(計算物理,第41回物性若  
手夏の学校(1996年度))

AUTHOR(S):

時田, 恵一郎

---

CITATION:

時田, 恵一郎. 進化の問題を(統計)力学の立場から考える : 第2部:大自由度ランダムレプリケーター方程式とタンパク質の配列進化(計算物理,第41回物性若手夏の学校(1996年度)). 物性研究 1996, 67(2): 237-243

ISSUE DATE:

1996-11-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/95938>

RIGHT:

# 進化の問題を (統計) 力学の立場から考える

## 第2部：大自由度ランダムレプリケーター方程式とタンパク質の配列進化

大阪大学大学院理学研究科 時田恵一郎

(現ハーバード大 化学科: tokita@paradox.harvard.edu)

### 1. おわび

本当のテキストの方にも「おわび」と称するしようもない枕を書きました。ところが本当に申し訳ないことに、さる事情により夏の学校でお話をするができず、夏の学校事務局の皆さんをはじめ多くの方々に御迷惑をおかけしてしまいました。この場をお借りして心よりお詫び申し上げます。また、以下の駄文に関して、少しでも興味を持っていた方がいらっしゃれば幸いです。御意見・御感想などもお待ちしております。

### 2. 絶滅ダイナミクス

#### 2-1. 大自由度ランダムレプリケーター方程式 [1]

第一部での茶碗谷氏の話で、ポピュレーション・ダイナミクスを記述する方程式系の自由度が大きくなると、系の非線形性を反映した様々な複雑な運動の形態が現れることが示された(と思う)。引き続きここでも、以下のゲーム力学方程式の時間発展を考える。

$$\begin{aligned} dx_i(t)/dt = & x_i(t) \left( \sum_{j=1}^{N_I} a_{ij} x_j(t) \right. \\ & \left. - \sum_{j,k=1}^{N_I} a_{jk} x_j(t) x_k(t) \right), \quad (1) \end{aligned}$$

$$\sum_{i=1}^{N_I} x_i(t) = 1 \quad (0 \leq x_i(t) \leq 1). \quad (2)$$

これは、レプリケーター方程式 [2] とよばれる方程式系の一形式で、レプリケーター [3] という自己複製するある実体の個体数の変動などを記述する。この方程式は、社会生物学、

巨大分子の初期進化、数理生態学、群集遺伝学、ゲーム理論、そして経済学でも用いられる、極めて応用範囲の広い一般的な形をしている。ここで変数  $x_i$  は  $i$  番目レプリケーターの「個体数密度」を表す。レプリケーターの実体は、ゲーム理論では「戦略」であったり、経済学においては、「商品価格」などに姿を変えるが、以後、それらのレプリケーターを単に「種」と呼ぶことにする。 $N_I$  は初期に存在する種の数であり、方程式の自由度である。これはまた種の多様性を表すので、以後「バラエティ」とよぶことにする。第一部ではバラエティが 4, 5 といった系の示す複雑な振舞いが調べられたが、ここではそれよりずっと大きなバラエティをもつ系を考える。行列  $A = (a_{ij})$  の要素  $a_{ij}$  は  $i$  番目種の個体群密度の増大率に対する  $j$  番目種の影響の大きさを決定する。この相互作用行列の設定が、モデルの「設計」に対応する。例えば、全ての種が他の種の生存・繁殖を促すような共生的な状況は、 $\forall i, j \ a_{ij} > 0$  とモデル化される。

ここでは、自己抑制的な  $a_{ii} = -1$  とし、 $N(N-1)$  個の種間相互作用  $a_{ij}$  ( $i \neq j$ ) はそれぞれ平均 0、分散  $v$  のガウス分布に従う独立な確率変数であるとしよう。このランダム相互作用の導入は、多数の種が複雑な関係(捕食、被捕食、共生、競争 etc)にある状況をモデル化する際の、最初の一步としてはもっともらしいし、ランダム系としての理論的興味もあるので、その典型的な振舞いを押えておくことは重要である。この系については、バラエティが十分大きい極限で、ランダム行列の理論を通じて、内部平衡点がある場合に、その局所安定条件が導かれている [4, 5]。

もちろん、このようなランダム相互作用を持つ巨大な系が、自然の中に定常的に見出されるとは思わない。しかしながら、例えば温暖化による海水面の上昇などの外的な環境の変化によって、長い間隔離されていた多数の生態系が融合したような状況[6]では、一時的にランダム相互作用を持つ大きな生態系が出現する[7]ことが期待される。このように、偶然出来てしまった巨大なランダム生態系は、大変不安定であり、バラエティが大きな極限では、系は確率1で内部平衡点をもたないので、パーマネンス[2]でなく、実質的には絶滅が起こる。われわれが注目するのは、このように巨大なランダム生態系が、自らの不安定性により大絶滅を引き起こし、崩壊していく過程で示す普遍的な振舞いである。

生態系における種の大絶滅のメカニズムには多くの研究がある[8, 9]。それらの結論は二つに大別出来る。一方は小惑星の衝突や大規模な火山活動などの、外的なショックを強調するもの[10, 11, 12]で、もう一方は系の持つ内的な力学的不安定性を強調する[13, 14]ものである。われわれのモデルは、ある意味で両方の見方を融合させている。前者の見方は、外的要因により巨大なランダム生態系が偶然出来上がってしまったという形で既に採り入れられた。後者の見方は、「絶滅の閾値」という概念をレプリケーター方程式に導入することで採り入れられる。

実は、(1)式の軌道は、初期状態において(2)式が満たされると、同じく(2)式で与えられる単体内部に未来永劫束縛されるため、数学的には絶滅は起こらない。しかしながら、大自由度ランダムレプリケーター方程式において典型的に見られるヘテロクリニック軌道は、時間がたつにつれて、単体のへりにはりついていくので、ある種の個体数密度 $x_i$ は非常に0に近い値を取るようになる(実際ナイーブな数値計算を行なうとあっという間にアンダーフローを起こしてしまう!)。アンダーフローを起こす程の個体数密度になっても、いつかは1に近い値に復活するというのがヘテ

ロクリニック軌道の特徴であり、個人的にはとてもロマンを感じるのだけれど、素朴に考えると、やはり絶滅は避けられないはずである。

## 2-2. 絶滅の閾値の導入

我々のモデルにおいては、「絶滅の閾値」とも言うべきパラメーター $\delta$ を(1)式及び(2)式のダイナミクスに導入する。すなわち、各時刻において、もしも $k$ 番目の種の個体群密度 $x_k$ が $\delta$ よりも小さくなったなら、その値をゼロにセットする(絶滅)という操作を加える。生存種 $\{x_i\}$  ( $i \neq k$ )の個体群密度は $\sum_{i \neq k} x_i = 1$ という条件を満たすべく規格化される。この規格化は絶滅種のニッチを生存種が山分けすることに対応する。バラエティは上記の過程で一方向的に減少していく。時刻 $t$ におけるバラエティの値を $N(t)$ と書くことにしよう。 $\delta$ の導入は、レプリケーター方程式に有限サイズ効果を取り入れたことに対応する。なぜなら、 $\delta$ は一個体に対応するので、その逆数 $1/\delta$ は生態系が許容する個体数を表すことになるからである。

ところでパラメーターの集合のサンプル $A$ 、 $\delta$ 及び、初期バラエティ $N_I \equiv N(t=0)$ が与えられると、初期状態 $\{x_i(0)\}$ から発展して安定状態 $x_i = x_i^*$ に至る。安定状態においてはもはや絶滅は起こらず、 $N_F (\leq N_I)$ というバラエティの生存種(以後「コア種」とよぶことにする)からなる部分的な生態系が残ることになる。このようなダイナミクスを「絶滅ダイナミクス」と呼ぶことにしよう。

一方向的な減少だけではなく、バラエティが増大するような「侵入」や「突然変異」の効果も採り入れるべきではないかという意見はもっともである。そのようなモデルについても調べているが、ここではその効果が無視できるような状況を考えている。つまり、もともとある侵入経路でつながっていた複数の生態系は、外的要因により完全に結合してしまうとみなし、もはや新たな侵入は有りえないと考える。また、突然変異体が固定するより

もずっと短い時間スケールで大絶滅が起こると仮定する。実際、外的要因により出来上がるランダム生態系が巨大であればある程、大絶滅は短い時間スケールで起こることが示される。絶滅しかかっている種は、突然変異による対抗戦略をあみだす時間的余裕は与えられない。

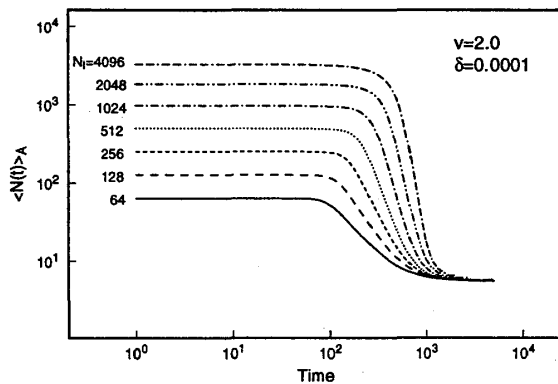


図 1:  $\delta = 0.0001$  および  $\nu = 2.0$  における、いくつかの初期バラエティ  $N_I$  に対する絶滅曲線。それぞれランダム行列  $A$  の 1000 サンプルにわたる平均が描かれている。

### 2-3. サンプル平均により見出される典型的な振舞い

次に絶滅ダイナミクスの典型的な振舞いとそのパラメータ依存性を、ランダム相互作用のサンプル平均を行なうことにより眺めてみよう。1 サンプルにおける大域安定性から、以下の計算においては、複数の初期状態にわたっての平均操作は行わず、一つのランダムな初期状態からの時間発展を追いかけることにする。ただし、ランダム行列  $A$  のサンプル平均を行なうこととし、それを  $\langle \dots \rangle_A$  と書くことにする。

図1に平均バラエティ  $\langle N(t) \rangle_A$  の時間変化の初期バラエティ依存性(絶滅曲線)を示す。この図から二つの主だった特徴が見出される。一つは最終バラエティの平均  $\langle N_F \rangle_A$  が  $N_I$  に依存しないということである。この結果は、

初期状態において種のバラエティがどんなに大きくても、最終状態の平均バラエティは比較的小さな一定値になってしまうことを意味する。言い換えれば、たくさんの小さな生態系が融合して大きなランダム相互作用を持つ生態系が出来上がると、 $N_I - \langle N_F \rangle_A$  という「規模」の大絶滅が起こることになる。二つ目の大きな特徴は、なだれのような大絶滅は誘導時間 [16]  $t_I$  の後に始まり、 $N_I$  に関わらずほとんど同じ時刻  $t_R \sim 10^3 (\geq t_I)$  に終るということである。 $N_I$  が大きくなると、 $t_I$  も大きくなり  $t_R$  に近づく。従って、十分大きな  $N_I$  に対しては、絶滅曲線は時刻  $t_I$  において非常にシャープに落ちた形になる。このような短時間に起こる大絶滅は「断続平衡 [17]」仮説と一致している。 $N_I$  以外の他のパラメータ ( $\delta, \nu$ ) に対する絶滅曲線の依存性については当日解説する。また、近似を用いた誘導時間の見積もりについても話す予定。

### 3. タンパク質におけるアミノ酸配列の進化 3-1. スピングラス、タンパク質、複雑系

タンパク質は、物理化学的な環境を変化させることにより、折れたたみ状態とほどけたランダムコイル状態間の可逆な遷移を試験管の中で実現できる。このため、配列情報の複雑さや、折れたたみ構造自体の複雑さにも関わらず、正しく折れたたまったタンパク質は安定な平衡状態にあると考えられる。また、多くのタンパク質においては、折れたたみには(触媒機構などの例外を除いて)特別な生物学的な機構が必要ではないと考えられている。そこで、分子生物学上の多くの問題と異なり、タンパク質の折れたたみの問題は、物理化学の伝統的な方法や技術で扱いうると思われる。

近年、応用上重要なタンパク質の高次構造の予測に関する膨大で示唆に富む研究 [18, 19] と並行して、折れたたみの物理的メカニズムについての理論的な研究が進められてきた [20]。特に、実験 [21] から示唆されるタンパ

ク質の複雑な構造の多様性と安定性や、その理論モデルとしてのランダムヘテロポリマーの振舞いが、スピングラス (SG) の理論 [22] の観点から議論されてきた。SG は、多様性と安定性という一見相反する概念の橋渡しのパラダイムである。SG 理論で発見された様々な概念は、神経回路網、免疫系、生命の初期進化、組合せ最適化問題などのいわゆる複雑系の研究に大きな役割を果たしてきた [23]。

複雑系に見られる特徴として、エネルギーの凸凹の地形やダイナミクスの履歴依存性などをあげることができる。タンパク質において、前者は多様なアミノ酸間の複雑な相互作用がもたらす膨大な数の準安定状態と複雑な自由エネルギーの多谷構造に対応する。一方、後者は、タンパク質が進化過程で獲得した、いわゆる Levinthal のパラドックスを回避するような、履歴に依存した経路をたどる折れたたみダイナミクスに対応している。タンパク質の折れたたみの研究は、SG などの「進化しない複雑系」から「(生物のような正真正銘の) 複雑系」へ踏み出す最初の一步であり、大変重要な研究課題であると思われる。

### 3-2. アミノ酸配列の進化

レプリカ法やエネルギーの凸凹の地形などの、SG の理論や概念を援用したランダムヘテロポリマーに対する理論解析 [24, 25, 26, 27, 28] は、ランダム・コイル (RC) 状態から中間状態としてのモルテン・グロビュール (MG) 状態への転移や、ランダムなアミノ酸配列が与えられた時にどれくらいの割合で単一の基底状態を持つかなどといった問題に対して直感的な回答を与えてきた。また、格子模型 [29, 30, 31, 32, 33] を用いた研究は、素早い折れたたみを実現する特別なアミノ酸配列 (もしくはランダム相互作用のサンプル) において、折れたたみ状態と RC 状態との間の (1 次転移を示唆する) 特徴的なエネルギーギャップの存在することや、ユニークな天然状態への折れたたみ (動力学的安定性) が実現されていることを示している。

上記のような理論的な研究から、正しく天然構造へと折れたたむタンパク質の条件が浮かびあがってきた。それは、エネルギー Spektrum が連続的な部分と離散的部分を持たなければならないということである。連続部分には、多数の RC 状態が縮退している。連続部分のエネルギーは、自己平均的であり、個々の配列には依存せず、アミノ酸組成などのマクロな性質にしか影響されない。エネルギーの離散部分は、フラストレーションのほとんどない、少数の天然構造に近い状態に対応する。当然のことながら天然状態が基底エネルギーを与えなければならない。このようなエネルギー Spektrum に対する熱力学的条件に加えて、Spektrum の連続部分と離散部分との間に十分大きなギャップがあることが条件となる。これは、素早く折れたたむために必要な動力学的な条件である。

このように、正しく天然状態へと折れたたむタンパク質には、熱力学的および動力学的な特徴があり、ある特別なアミノ酸配列が進化を通じて作り上げられてきたと考えられる。この「配列の最適化」はどのような進化ダイナミクスで達成されたのだろうか。これは、与えられたアミノ酸配列に対して立体構造を予測する「折れたたみ問題」とは反対の、正しく天然状態に折れたたむアミノ酸配列を探す「タンパク質のデザイン」の問題である。この問題は、例えば 100 個のアミノ酸からなるタンパク質の総数が  $20^{100} \approx 10^{130}$  個にもなるので、一見非常に困難なものではないかと思われる (Hoyle のパラドクス)。しかし、配列進化の問題は、折れたたみ問題ほど困難なものではないということが最近になって Harvard 大の Shakhnovich のグループによって示された。

Shakhnovich と Gutin は、天然構造のエネルギーのみを引き下げて、連続 Spektrum 部分のエネルギーはそのままにするアミノ酸置換のアルゴリズムを考えた [34]。これはエネルギーギャップを広げる効果をもたらし、より安定で素早い折れたたみを与える配列を進

化させる。連続スペクトル部分のエネルギーは、自己平均的であり、アミノ酸組成を変化させない限り変わらないので、組成を変えないという拘束条件を付けて、天然構造のエネルギーをアミノ酸配列空間中で最小化すればよい。これは、通常のカノニカルアンサンブルで定式化できて、そこで導入される温度を「淘汰温度 (selective temperature:  $T_{\text{sel}}$ )」とよんだ。淘汰温度が低いところでは、より安定で、正しく天然状態へ折れたたむ頻度の高い配列が現れる。このアルゴリズムはまず、配列が疎水基・親水基のみのコポリマーに対して適用された。これは、本質的には異方的な格子上での、磁化保存強磁性イジングモデルと等価であり、アミノ酸の置換はスピンフリップに対応する。ここでの進化ダイナミクスは、例えば、アミノ酸置換の Glauber ダイナミクスで実現できる。これは、様々なアミノ酸配列の出現確率を仮想的な個体数密度とみなしたときのポピュレーション・ダイナミクスになっている。ダイナミクスは、本質的に強磁性的であるため、平衡状態への収束は非常に早く、地球の年齢よりもずっとはやくタンパク質が進化できたことを説明している。

レプリカ法を用いた統計力学的計算 [35] によると、淘汰温度が高いときに見出される配列においては、天然状態のエネルギー ( $E_{\text{NAT}}$ ) は連続スペクトル領域の最低エネルギー ( $E_c$ ) よりも高くなってしまふ。そこで、(本当の) 温度が下がると、RC 構造へと誤って折れたたむことになる。淘汰温度を下げて行くと、臨界的な淘汰温度 ( $T_{\text{sel}}^c$ ) 以下で、 $E_{\text{NAT}}$  と  $E_c$  の間に大きなギャップを与えるような配列が現れる。さらに、淘汰温度が (強磁性転移が起こる)  $T_{\text{sel}}^f$  以下になると、モノマーが相分離している天然状態を与える配列への「進化」が起こる。そのような配列においては、(本当の) 温度が下がった時には、連続スペクトル領域の RC 状態から、天然状態への一次転移が起こり、素早い折れたたみが実現される。Shakhnovich と Gutin の配列最適化アルゴリズムは、アミノ酸が 20 種類ある

ような、より現実的なモデルにも応用され、本物のタンパク質の一次構造を予測することにも成功している [36]。

上記の進化ダイナミクスにおいては、各アミノ酸配列の「種」の「適応度」は、いわば天然状態のエネルギーの連続スペクトル領域のエネルギーに対する相対的な低さで与えられていた。これは、天然状態へと折れたたむための熱力学的条件を淘汰圧としたことに相当する。Gutin らは、正しい折れたたみのための動力学的条件を淘汰圧とするような進化ダイナミクスを考えた。すなわち、与えられたアミノ酸配列を持つ格子上のモデルタンパク質の折れたたみシミュレーションを繰り返して、より素早く折れたたむアミノ酸配列への遷移のみが起こるようなアミノ酸置換のシミュレーションを行なった [37]。この場合にも進化の結果現れたアミノ酸配列は、大きなエネルギーギャップを持ち、正しい折れたたみの熱力学的条件を備えていることがわかった。

### 3-3. Genetic Fusion [38] による配列の進化

Shakhnovich グループの提案した進化ダイナミクスは、ある種の、「等重率の仮定」に従っている。すなわち、エネルギーギャップの大きさを適応度とする場合も、折れたたむ速さを適応度とする場合も、適応度が同じアミノ酸配列の出現頻度は等しい。そこには、アミノ酸配列が DNA に一次元的にコードされていることによる制約は含まれていない。アミノ酸配列の置換はタンパク質の生合成レベルではなく、DNA 上の塩基の置換により実現されなければならない。そのレベルでは、たとえ上記のような適応度が増大するとしても、許されない塩基置換もあるだろうし、逆に適応度が下がる塩基置換も起こる可能性がある。Shakhnovich グループがある意味で表現型の進化ダイナミクスのみを考えたのに対し、私とその協同研究者は、遺伝子型に典型的な進化ダイナミクス (Genetic Fusion: GF)

を採り入れたタンパク質モデルを提案している [40, 41]。

池上と金子の提案した GF は、DNA 塩基配列の長距離相関 [42] や、遺伝子重複 [43]などを考慮した、塩基配列の置換・増殖アルゴリズムである。このアルゴリズムを通じて、 $\alpha$ -helix や  $\beta$ -sheets 等の「繰り返し構造」が進化する。その繰り返し構造をデフォルメした limiting case として、以下のようなハミルトニアン

$$H = - \sum_{i,j} J_{|i-j|} S_i S_j \quad (i, j = 1, \dots, N) \quad (3)$$

で定義されるモデルを考える。 $J_{|i-j|}$  は 1 次元 (円環) 格子に並ぶ  $i, j$  番目アミノ酸間の距離のみに依存する平均 0、分散  $1/N^2$  の Gauss ランダム変数とし、 $S_i$  は  $i$  番目アミノ酸の状態を表現する Ising 変数とする。GF アルゴリズムは容易に上記のような複雑なエネルギー関数を持つ系に到達しうることを示した。この系は、SG における Sherrington と Kirkpatrick (SK) モデル [39] に並進対称性を導入したモデルになっているが、ベージンリウムについての数値計算 [40] から、SK モデルとは大きく異なり、基底状態付近での状態の縮退が非常に少なく、かつ大きなベージンを持つことがわかっていて、予想される天然状態近傍のエネルギーランドスケープに近い形になっている。そして、この系も有限の温度で自明でない RC-MG 転移に相当する SG 転移を起こす。当日はその解析の手順と、モンテカルロシミュレーションの結果をお話する。

## 参考文献

- [1] Tokita and Yasutomi, *A-Life V*, (1996); Tokita and Yasutomi, *Kyoto Conference on Mathematical Biology '96*, (1996)
- [2] Hofbauer and Sigmund, *The Theory of Evolution and Dynamical Systems*, Cambridge Univ. Press: Cambridge (1988)
- [3] Dawkins, *The Extended Phenotype*, Oxford-San Francisco: Freeman (1982)
- [4] Gardner and Ashby, *Nature* **228**, 784-784 (1970)
- [5] May, *Nature* **238**, 413-414 (1972)
- [6] Vermeij, *Science* **253**, 1099-1104 (1991)
- [7] Gilpin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 3252-3254 (1994)
- [8] Raup, *Extinction: Bad Genes or Bad Luck?*, New York: Norton (1991)
- [9] Maynard Smith, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **325**, 242 (1989)
- [10] Alvarez, Alvarez, Asara and Michel, *Science* **208**, 1095-1108 (1980)
- [11] Hallam, In *Causes of Evolution* (Ross and Allmon, eds.), Chicago: University of Chicago Press (1990)
- [12] Coffin and Eldholm, *Scientific American* **269**, 26-33 (1993)
- [13] Van Valen, *Evol. Theor.* **1**, 1-30 (1973)
- [14] Bak and Sneppen, *PRL* **71**, 4083-4086 (1993)
- [15] Gilpin and Case, *Nature* **261**, 40-42 (1976)
- [16] Saitô, Ooyama, Aizawa and Hirooka, *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **45**, 209-230 (1970)
- [17] Gould and Eldredge, *Nature* **366**, 223-227 (1993)
- [18] 郷、他編、1996 年、蛋白質の時代、共立出版
- [19] 岡本、1996 年、日本物理学会誌、Vol. 51、No. 4、279
- [20] Frauenfelder and Wolynes, 1994, *Phys. Today*, Feb. 58; 倭訳、1994 年、パリテイ、Vol. 09、No. 11、4
- [21] Iben, et al., 1989, *PRL*, **62**, 1916
- [22] Mézard, Parisi and Virasoro, 1987, *Spin Glass Theory and Beyond* (Singapore: World Scientific)

- [23] Stein(ed.), 1992, *Spin Glasses and Biology* (Singapore: World Scientific)
- [24] Garel and Orland, 1988, *Europhys. Lett.* **6**, 307
- [25] Shakhnovich and Gutin, 1989, *J. Phys. A: Math. Gen.*, **22**, 1647
- [26] Shakhnovich and Gutin, 1989, *Biophys. Chem.*, **34**, 187
- [27] Shakhnovich and Gutin, 1990, *Nature*, **346**, 773
- [28] Sfatos, Gutin and Shakhnovich, 1993, *PRL*, **48**, 465
- [29] Go, 1975, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **7**, 313
- [30] Ueda, Taketomi and Go, 1975, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **7**, 445
- [31] Go and Abe, 1981, *Biopolymers*, **20**, 991
- [32] Shakhnovich, Farztdinov, Gutin and Karplus, 1991, *PRL*, **67**, 1665
- [33] Šali, Shakhnovich and Karplus, 1994, *Nature*, **369**, 248
- [34] Shakhnovich and Gutin, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 7195
- [35] Ramanathan and Shakhnovich, 1994, *PRL*, **50**, 1303
- [36] Shakhnovich and Gutin, 1993, *Protein Engineering*, **6**, 793
- [37] Gutin, Abkevich and Shakhnovich, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 1282
- [38] Ikegami and Kaneko, 1990, *PRL*, **65**, 3352
- [39] Sherrington and Kirkpatrick, 1975, *PRL*, **35**, 1792
- [40] 時田、1994年、物性研究、**61**、392
- [41] Tokita, Ikegami, Nemoto and Kaneko, in preparation
- [42] Li and Kaneko, 1992, *Europhys. Lett.*, **17**, 655
- [43] 大野、1988年、生命の誕生と進化、東京大学出版会